



TITLE:

カルシウム含有尿路結石の成因に関する実験的ならびに臨床的研究  
(2)再発性,多発性カルシウム含有結石症のサイアザイドとアロプリノールの再発予防効果の検討

AUTHOR(S):

岡田, 裕作; 野々村, 光生; 竹内, 秀雄; 川村, 寿一; 吉田, 修

---

CITATION:

岡田, 裕作 ...[et al]. カルシウム含有尿路結石の成因に関する実験的ならびに臨床的研究 (2)再発性,多発性カルシウム含有結石症のサイアザイドとアロプリノールの再発予防効果の検討. 泌尿器科紀要 1986, 32(9): 1247-1257

ISSUE DATE:

1986-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118918>

RIGHT:

## カルシウム含有尿路結石の成因に関する 実験的ならびに臨床的研究

### (Ⅱ) 再発性, 多発性カルシウム含有結石症のサイアザイドと アロプリノールの再発予防効果の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

岡 田 裕 作  
野々村 光 生  
竹 内 秀 雄  
川 村 寿 一\*  
吉 田 修

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CALCIUM LITHIASIS

### II PREVENTION OF RECURRENT CALCIUM STONES WITH THIAZIDES AND ALLOPURINOL

Yusaku OKADA, Mitsuo NONOMURA,  
Hideo TAKEUCHI, Juichi KAWAMURA  
and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. O. Yoshida)*

We evaluated 113 patients with recurrent or multiple calcium urolithiasis at our outpatient stone clinic between 1980 and 1983. Diagnostic categories included hypercalciuria (36 patients), hyperoxaluria (35 patients), and hyperuricosuria (31 patients). Thiazides and/or allopurinol were administered to the hypercalciurics and hyperuricosurics, respectively for prevention of stone recurrence.

Patients followed up for more than one year were 23 (male 16, female 7) in the thiazide group, and 15 (male 12, female 3) in the allopurinol group. The mean treatment interval was 2.49 years in the former, and 2.35 years in the latter. The remission rate (percentage of patients without formation of any new stones) was 82.6% in the thiazide group, and 73.3% in the allopurinol group. The group stone formation rate was reduced from 0.85 to 0.35/pt-yr in the thiazide group, and from 0.74 to 0.27/pt-yr in the allopurinol group.

Efficacy of these two drugs for the prevention of calcium stone recurrence was observed in this selective therapy, but a careful double blind study should be carried out to draw a definite conclusion.

**Key words:** Recurrent or multiple calcium urolithiasis, Prevention of recurrence, Thiazides, Allopurinol

\* 現: 三重大学医学部教授

## 緒 言

1979年の本邦における尿路結石症の全国疫学調査によると<sup>1)</sup>、尿路結石は第二次大戦後、急激に増加し、100人のうち4人までもが一生のうち1度は罹患すると推定される程、一般的な疾患となっている。中でも尿酸カルシウム、リン酸カルシウムの各単独あるいは混合結石であるカルシウム含有結石は、全体の76.4%を占める。また尿路結石の発生原因となる基礎疾患を見ると、原因不明のものが82.2%もある<sup>1)</sup>。これから類推すると、結石患者の約2/3は根本的な原因治療が施されずに、単に対症的な治療あるいは手術的治療に終始されていることになる。近年、体外衝撃波碎石術や経皮的尿路結石除去術などの画期的な治療法の到来で、尿路結石症の治療法は大きく変化してきているが、再発防止を含めた原因的治療がなされれば真の解決にはなりえない。

特発性カルシウム含有尿路結石の成因を考えるうえで、結石成分としてかわるカルシウム、尿酸、リンなどの溶質の尿中排泄増加、尿酸、尿酸塩などの促進因子の増加、あるいはマグネシウム、クエン酸、ピロリン酸などの結石形成阻止因子の減少、尿pHなどの危険因子が取り上げられ、カルシウム含有尿路結石の基礎的疾患として種々の検討がなされてきている。中でも、特発性カルシウム尿路結石患者に過カルシウム尿症の合併が目され、それらの是正により、再発予防が可能であるといった報告が欧米では多数見られるようになってきている<sup>2-7)</sup>。本邦ではいまだ長期の経過観察を行なった報告は少ない<sup>8-10)</sup>。また尿酸カルシウム結石症における高尿酸血症、過尿酸尿症の合併も注目され、尿酸産生阻害剤であるアロプリノール投与による再発防止の試みもなされている<sup>11-15)</sup>。

われわれは先に、サイアザイド剤による比較的短期間の再発予防成績を、カルシウム、リン代謝に及ぼす影響の検討とともに報告した<sup>9)</sup>。今回、再発性、多発性カルシウム含有結石患者を対象にして、外来レベルで24時間蓄尿を行ない、結石の成因に関する検査を施行し、再発予防を目的に、過カルシウム尿症に対しサイアザイド剤、過尿酸尿症に対しアロプリノールを長期投与し、それらの再発予防効果の検討、及びそれぞれの薬剤投与前後の生化学的検査の変動を見、若干の知見が得られたので、文献的考察とともに報告する。

## 対象と方法

京都大学医学部泌尿器科学教室では、1980年1月以来、尿路結石特殊外来を開設し、再発性あるいは多発

性尿路結石患者の基礎疾患の有無の診断及び治療を行っている。1983年12月までに総症例数は146例となっている。そのうち、再発性または多発性カルシウム結石症は113例(77.4%)であった。これらの患者に対し、外来レベルで普通食下の1日尿で以下の検査を行ない、基礎疾患の有無をみた。治療開始後は原則として最初の1年は1, 3, 6カ月目に、以降は3~6カ月ごとに血中カルシウム(Ca)、リン(P)、尿酸、尿量、尿中Ca、P、マグネシウム(Mg)、尿酸、尿酸の1日排泄量を測定した。

血中並びに尿中CaはO-クレゾールフタレインコンプレキソン(OCPC)法、Pはリンモリブデン酸ブルー法、尿酸はウリカーゼ法を用いて、いずれも京都大学中央臨床検査室にて測定された。血中Caは8.5~10.5 mg/dl、血中Pは2.5~4.5 mg/dl、血中尿酸は男4.5~8.0 mg/dl、女2.5~6.0 mg/dlが正常値である。尿中Mgはキシリジールブルー法<sup>16)</sup>にて測定した。尿中尿酸は竹内らの方法<sup>17)</sup>により測定し、50 mg/dayを正常上限とした。

過カルシウム尿症は、任意の食事下で、男300 mg/day、女250 mg/day、あるいは4 mg/kg/day以上のものとし、過尿酸尿症は50 mg/dayとし、過尿酸尿症は、男女とも600 mg/day以上とした。

過カルシウム尿症に対してはサイアザイド剤、過尿酸尿症に対してはアロプリノールを投与し、それぞれの再発予防効果を見た。両者の合併例ではサイアザイド剤とアロプリノールの併用し、また、どちらか1剤で投与開始した例でも、経過観察中に過カルシウム尿症あるいは過尿酸尿症を合併した場合にはサイアザイド剤、あるいはアロプリノールを、随時追加した。

サイアザイドとしては、hydrochloro-thiazide (Dichloride®) 50~100 mg/dayか、trichloromethiazide (Fluitran®) 2~4 mg/dayを使用し、アロプリノールとしては、Zyloric® 200~300 mg/dayを用いた。

1年以上経過観察できた症例は、サイアザイド剤群で23例(男16, 女7例)、アロプリノール群で15例(男12, 女3例)であった。平均投与期間は、前者で2.49年、後者で2.35年であった。

再発予防効果の検討には、全症例のうちで全く結石の再発を見なかった症例の率(remission rate)と、group formation rate (stone episodes/pt-yr)<sup>18)</sup>で行ない、経過観察期間内の期待新結石発生数と実際に観察された数との間で $\chi^2$ 検定行なった。

## 結 果

再発性、多発性カルシウム含有結石患者113例中、

過カルシウム尿症は36例(31.9%)、過リン酸尿症35例(30.9%)、過尿酸尿症31例(27.4%)、高尿酸血症6例(5.3%)、副甲状腺機能亢進症5例(4.4%)、海綿腎5例(4.4%)、ステロイド剤投与によるもの1例(0.9%)、異常の見つからなかったもの28例(24.8%)であった。

#### 1) サイアザイド剤投与時の生化学的変化

血中 Ca, P, 尿酸のサイアザイド剤投与前後の値は、それぞれ  $9.55 \pm 0.48$  から  $9.33 \pm 0.66$ ,  $3.07 \pm 0.35$  から  $3.68 \pm 0.46$ ,  $5.48 \pm 1.41$  から  $6.46 \pm 1.41$

Table 1. Serum levels of calcium, phosphate and uric acid before and during thiazide treatment

s - Ca		s - P		s-Uric Acid	
Before	After	Before	After	Before	After
9.55	9.33	3.07	3.68	5.48	6.46
$\pm 0.48$	$\pm 0.66$	$\pm 0.35$	$\pm 0.46$	$\pm 1.41$	$\pm 1.41$
				mg/dl	
N. S.		p<0.01		p<0.05	

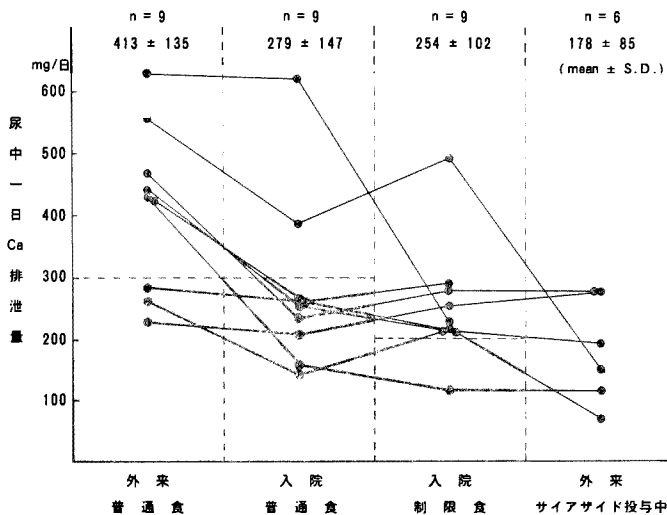


Fig. 1. Comparison of urinary excretion of calcium between 24-hr urine samples of outpatient clinic, under normal and restricted diet during hospitalization, and during thiazide therapy

mg/dl と, Ca では有意な変動は見なかったが, P ( $P<0.01$ ), 尿酸 ( $P<0.05$ ) の有意な増加をみた。

過カルシウム尿症患者で入院精査を施行した9例の種々の条件下での1日尿中カルシウム排泄量の変化を見たものである (Fig. 1). 外来普通食下では  $413 \text{ mg/day}$  もあったものが, 入院普通食下で  $279 \text{ mg/day}$  と著明な低下を示し, Ca  $500 \text{ mg/day}$ , P  $1,000 \text{ mg/day}$  の制限食下で  $254 \text{ mg/day}$  と更に低下している。またサイアザイド剤投与1ヵ月後の平均は  $178 \text{ mg/day}$  と低下し, 全例正常域にコントロールされた。

サイアザイド剤投与中の尿中 Ca 排泄量を, 経時的に見ると, 全体の平均 (Fig. 2A) としては, カルシウム排泄量は, よく抑えられているが, 個々の中には, 投与半年後頃より再上昇する例が5例にみられた (Fig. 2B). 尿中Pは投与開始6ヵ月後より減少し, 以後も低いレベルで維持され (Fig. 3A), 尿中 Mg

は4ヵ月後より有意に増加した (Fig. 3B). 尿中尿酸 (Fig. 4), 尿中リン酸 (Fig. 5) は有意な変動は見なかったが, 尿酸測定を経時的に追えた11例中3例に投与前に過リン酸尿症の合併を見たこと, また投与前正常であった3例に投与1年を過ぎて  $60 \text{ mg/day}$  を超える増加をみた。

#### 2) アロプリノール投与時の生化学的変化

アロプリノール投与前後の血中及び尿中尿酸 (Fig. 6A, B), Ca (Fig. 7A, B), 尿中リン酸排泄量

(Fig. 8) の変化を見たものである。血中, 尿中ともに尿酸に関しては有意に低下している。Ca では, 平均では血中, 尿中ともに有意な変化はなかったが, 尿中 Ca 排泄量が著明に増加している症例が9例に見られた。尿中リン酸は有意な変化は見なかったが, 1例に  $60 \text{ mg/day}$  以上の増加を見た。

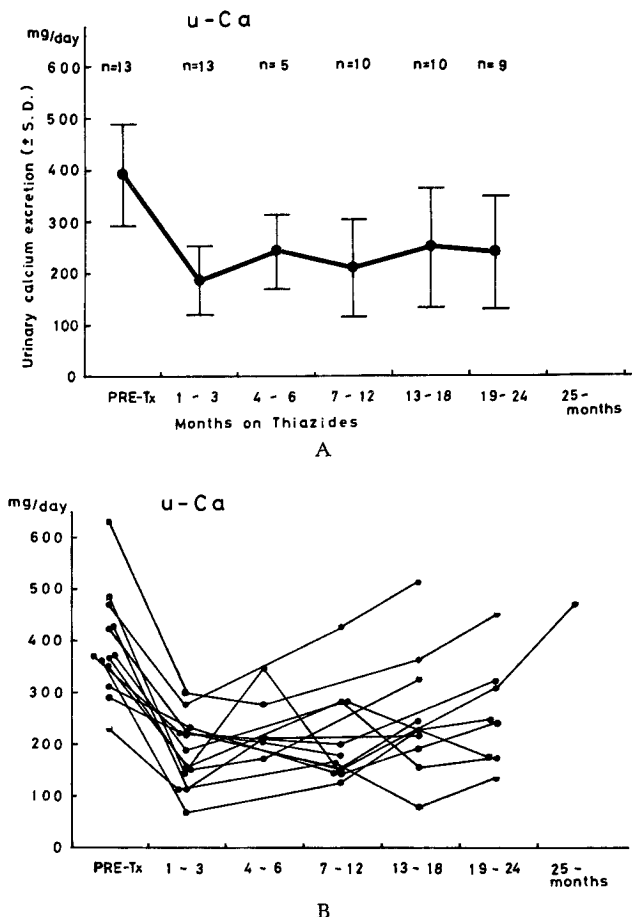


Fig. 2. Urinary calcium excretion before and after thiazide therapy. Mean  $\pm$  S.D. (A) and individual data (B) were shown

### 3) 再発予防成績

サイアザイド剤, アロプリノール投与前後の結石発生の状況を見たものである (Fig. 9, 10).

Remission rate は, サイアザイド剤群で82.6%, アロプリノール群で73.3%であった. group formation rate で見ると, サイアザイド剤群で, 投与前が0.85/pt-yr から投与後0.35/pt-yr に低下した. 総経過観察期間は57.2 pt-yr で, 投与前の再発率の0.85/pt-yr を乗ずると, 投与期間中の期待新結石発症数は49となり, 実際には20回の再発を見たので  $\chi^2$  値は17.2となり, 有意な低下を見た ( $P < 0.001$ ). アロプリノール群では投与前0.74/pt-yr から0.27/pt-yr と減少している. 同様の検定を行なうと, 期待新結石発症数は24となり, 実際には9回の再発を見たので  $\chi^2$  値は9.38となり有意に低下していると判定された ( $P < 0.05$ ).

### 考 察

特発性カルシウム含有尿路結石の成因を考えるうえで, 結石成分としてかかわるカルシウム, 尿酸, リンなどの溶質の尿中排泄増加, 尿酸, 尿酸塩などの促進因子の増加, あるいはマグネシウム, クエン酸, ピロリン酸などの結石形成阻止因子の減少, 尿 pH などの極めて多くの危険因子が注目されている.

しかし今回われわれは, 結石成分として直接かかわるカルシウムの代謝, 及び促進因子としてはっきりと証明されている尿酸の代謝に特に注目して, それらの異常の有無の検討を結石専門外来で行ない, それらの異常が見つかれば薬剤による是正を試み, 再発予防効果の有無を見た.

尿酸に関しては, いまだにはっきりとした有効な薬剤のないことより今回は取り上げなかった.

再発性カルシウム含有結石症における特発性過カル

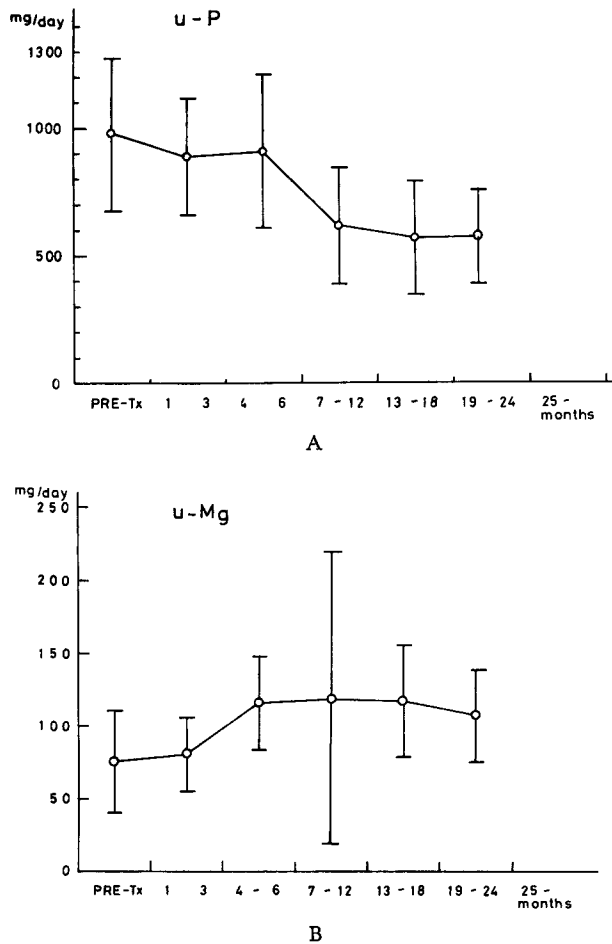


Fig. 3. Urinary phosphate (A) and magnesium (B) excretion before and after thiazide therapy

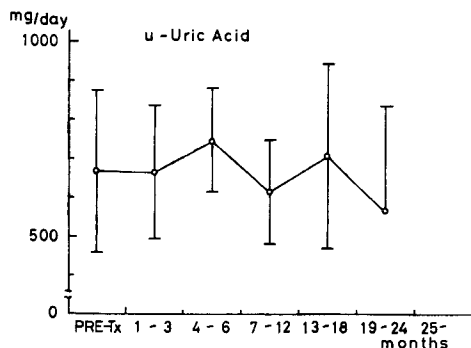


Fig. 4. Urinary uric acid excretion before and after thiazide therapy

シウム尿症の頻度は欧米では40~73%<sup>4,19)</sup>とされているが、本邦ではいまだ過カルシウム尿症の確立された定義はない。今回われわれは、外来普通食下に採尿しており男 300 mg/day、女 250 mg/day あるいは 4 mg/kg/day 以上とし、31.9%に過カルシウム尿症を見た。Pak ら<sup>23)</sup>の63%に比べかなり低い原因としては、日本人のカルシウム摂取量が少ないために、type II の過カルシウム尿症が捕え切れなかったためかもしれない。同様の基準で再発性尿路結石患者を対象とした村上らの報告<sup>14)</sup>では42.7%に過カルシウム尿症を見ている。

過尿酸尿症の定義も、欧米では男 800 mg/day、女 750 mg/day が一般的であるが<sup>13)</sup>、本邦では一定の基準がない。今回われわれは、日本人のプリン体摂取量が少ない点、尿中尿酸濃度が 300 mg/L を超えると過飽和となることなどを考慮して、600 mg/day 以上を過尿酸尿症と定義した。再発性、多発性カルシウム

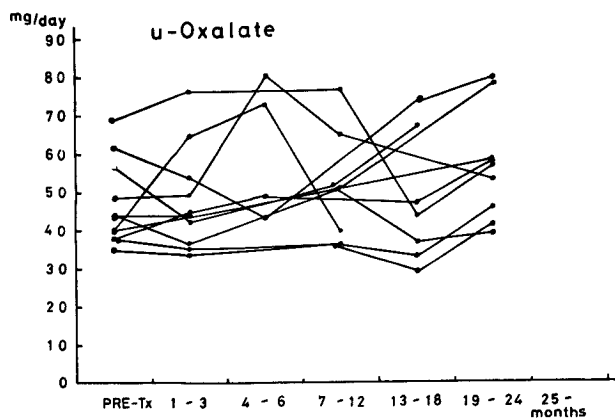


Fig. 5. Urinary oxalate excretion before and after thiazide therapy

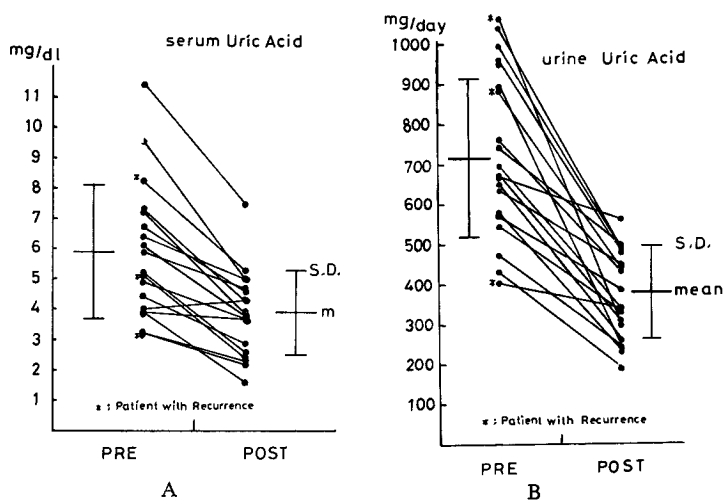


Fig. 6. Serum uric acid level and its urinary excretion before and after allopurinol therapy

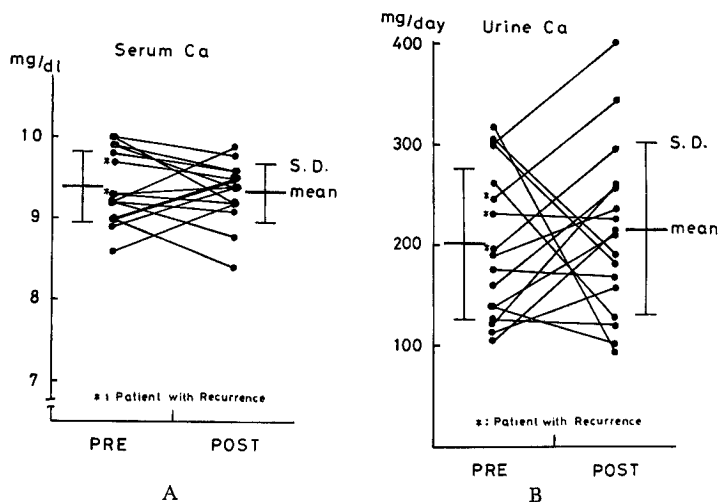


Fig. 7. Serum calcium level and its urinary excretion before and after allopurinol therapy

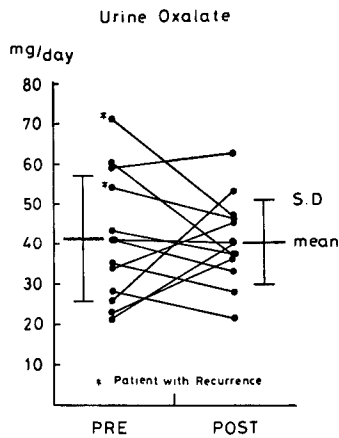


Fig. 8. Urinary oxalate excretion before and after allopurinol therapy

Table 2. Effect of treatment with thiazides and allopurinol on prophylaxis of calcium stone recurrence

	THIAZIDES	ALLOPURINOL
NO. OF CASES (MALE:FEMALE)	23 (16:7)	15 (12:3)
MEAN TREATMENT INTERVAL (YRS.)	2.49	2.35
REMISSION RATE (%)	82.6	73.3
GROUP STONE FORMATION RATE (NO. OF NEW STONES/PT-YR)		
BEFORE	0.85	0.74
DURING	0.35	0.27

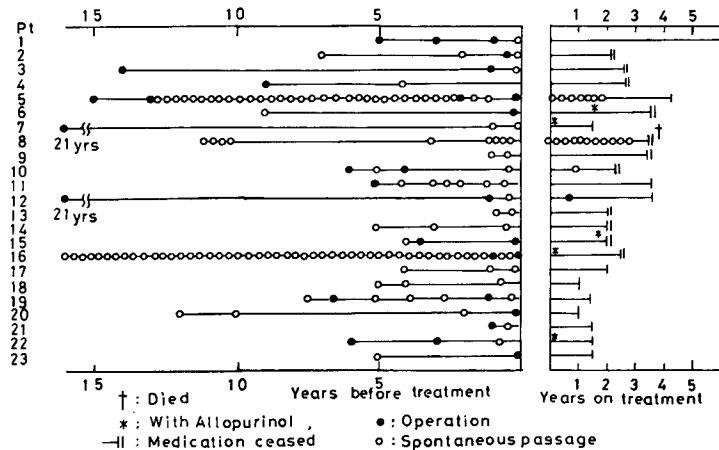


Fig. 9. Effect of thiazides on new stone formation in hypercalciuric calcium stone formers

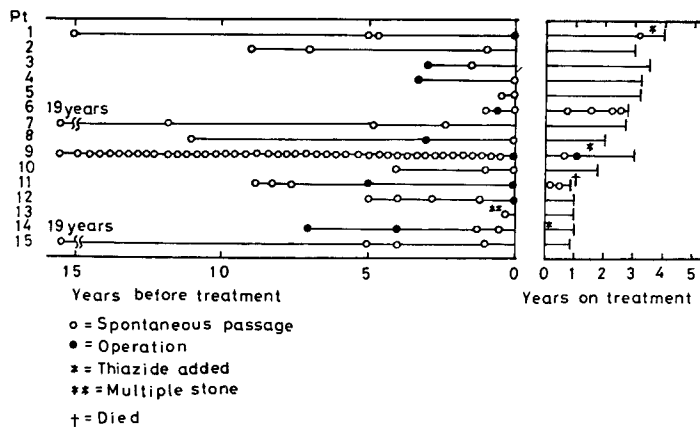


Fig. 10. Effect of allopurinol on new stone formation in hyperuricosuric calcium stone formers



Table 3. Classification and incidence of nephrolithiasis and its selective treatment

Absorptive Hypercalciuria type I	24.5%	SCP* or Thiazides
Absorptive Hypercalciuria type II	29.8%	Water and Diet
Renal Hypercalciuria	8.3%	Thiazides
Primary Hyperparathyroidism	5.8%	Operation
Hyperuricosuric Calcium Urolithiasis	8.7%	Allopurinol
Enteric Hyperoxaluria	2.1%	Diet
Uric Acid Lithiasis	2.1%	Allopurinol
Infection Lithiasis	2.1%	Antibiotica
Renal Tubular Acidosis	0.4%	
No Metabolic Abnormality	10.8%	Water and Diet
Unclassified Hypercalciuria	5.4%	

\* SCP: sodium cellulose phosphate

含有結石患者のうち、過尿酸尿症の頻度は27.4%であった。Drach ら<sup>22)</sup>は、20%に、Coe ら<sup>13)</sup>は15%、Pak ら<sup>23)</sup>は、8.7%に過尿酸尿症を見たと報告しているが、われわれの基準を600 mg/day と低くしたためかと思われる。先の村上ら<sup>14)</sup>の報告では基準を800 mg/day としながらも42.7%と非常に高い頻度を報告している。

いずれにしても、今後の尿路結石症の臨床的研究をしていくうえで、日本人における過カルシウム尿症、過尿酸尿症の定義の確立が早急に望まれる。

尿路結石症の発生原因となる基礎疾患の検索を外来レベルで、患者の通常の生活下で行ない、評価するといった方法が一般的になってきており<sup>21-23)</sup>、その検査プロトコールも次第に整理されてきている<sup>23)</sup>。Pak ら<sup>23)</sup>は、約90%の患者で何らかの異常が見つかり、11型の基礎疾患に分類している (Table 3)。また、そのうちでも再発性カルシウム含有結石症の患者を対象として、それぞれの異常に対し選択的な治療をすることにより (Table 3)、remission rate を70~91%に抑え、結石発生率も1.90~2.28/pt-yr から0.09~0.55/pt-yr に低下させることができたとし、選択的薬剤の投与による治療が重要であるとしている<sup>18)</sup>。

Lamberg ら<sup>2)</sup>によりサイアザイド剤のカルシウム排泄抑制効果が報告されて以来、特発性過カルシウム尿症の結石患者に再発予防を目的として用いられ、良好な予防効果が報告されている<sup>4-7)</sup>。しかし、double blind study での成績では、サイアザイド剤の効果を疑問視する報告<sup>24,25)</sup>も見られ、今後検討すべき問題である。

われわれは今回、外来でのカルシウム、リン制限食下での検査、カルシウム負荷試験を行っていないために、過カルシウム尿症のサブグループ分けはしていない。入院検査しえた9例の検討では腸管吸収性過カルシウム尿のものが7例であった。腸管吸収性過カル

シウム尿に対するサイアザイド剤投与の妥当性はいまだ議論のあるところである<sup>19)</sup>が、カルシウム排泄量は充分低く抑えられた。しかし、一部症例に投与1年後より再上昇するものが見られ、薬剤のコンプライアンスの疑問点を差し引いても、サイアザイド剤の慣れ現象とも解釈でき、その機序とともに再発予防効果の持続の有無にも関連し、興味深い。

また、サイアザイド剤の長期投与により、過カルシウム尿症の是正のみならず、尿中リン排泄量の減少、マグネシウムの増加を、カルシウム低下よりかなり遅れてみた。これらは結石再発防止の方向に働くものと考えられた。尿中尿酸は影響は余り受けないと判断された。

尿酸が尿酸カルシウム結石発生において重要な因子となる機序はいまだに確定的なものはないが、Pak ら<sup>26)</sup>は尿酸-ナトリウムの不均一核生成の役割を重視し、Robertson ら<sup>27,28)</sup>は結晶化阻害物質への干渉による溶解能の低下作用に注目している。これらの理論的背景を基にして、尿酸産生阻害剤であるアロプリノールを投与することにより、尿酸カルシウム結石の再発を予防の試みがなされている。Coe ら<sup>13)</sup>は非常に良い成績を報告しているが、本邦の園田ら<sup>15)</sup>の報告では、134例に使用して58.2%の緩解率を見ているにすぎず、今回のわれわれの成績もサイアザイド剤に比較するとやや悪い。

結論としてまとめるには、いまだ症例数も少なく、観察期間も充分であるとは言い難い。しかし、本邦におけるまとまった報告がいまだ少ないことも考慮し、平生の診療において、疑問ないし治療の困難さを感じていることを最後にまとめて述べてみたい。

まず第1に、日本人における過カルシウム尿症、過尿酸尿症の定義をどのレベルに引くか、いまだに確定されていない点、第2に過尿酸尿症に対する評価が、尿酸の測定法の問題もあって、臨床上まだ定まっていない点、第3に再発予防効果判定にあたって、再発の

定義として一定の基準がなく、実際に難しいことが多々ある。例えば、多発性尿路結石患者では、真に active なのか判定し難いことが多い。レントゲン検査でも、撮影条件によっては、小結石の存在は不定のものとなりえる。また、既存の結石の増大する場合の評価も判定が難しいことがある。第4に placebo 効果、あるいは stone clinic effect<sup>24,25,29)</sup>の問題が常にあるために、薬剤の再発予防効果を判定するには randomized study あるいは理想的には double blind study が必要である点。Hosking ら<sup>29)</sup>は水分摂取などの一般的な食事指導だけで約60%の患者で再発を防止できるとしている。第5に投与経過中に drop-outs が非常に多く、十分な経過観察ができる症例の率が極めて低い点。drop-outs の率が高すぎる場合、統計学的にも正確な評価が困難となるといわれている<sup>25)</sup>。事実、今回のわれわれの症例でも1/3から約半数が drop-outs となっており、治療の難しさを感じた。最後に、結石再発予防薬剤を、どのくらいの期間持続するのか、あるいは一生内服をするのかの答えが、現在までのところない点である。

これらの問題点を念頭において、個々の症例の結石形成原因の基礎疾患を確実にしかも多角的に捕え、異常があればまず食事指導を行ない<sup>30)</sup>、それでもコントロールが困難と判断されたなら、選択的な薬剤による治療が必要であろう。予防薬剤の無差別な使用には、充分慎重であることが肝要と考える。

## 結 語

1) 1980年1月から1983年12月までに、京都大学医学部泌尿器科、尿路結石専門外来にて、146例の再発性、多発性尿路結石患者の基礎疾患の有無を24時間蓄尿にて検討した。そのうち再発性、多発性カルシウム含有結石患者は113例(77.4%)であった。

2) 再発性、多発性カルシウム含有結石患者は113例中、過カルシウム尿症は36例(31.9%)、過尿酸尿症35例(30.9%)、過尿酸尿症31例(27.4%)、高尿酸血症6例(5.3%)、副甲状腺機能亢進症5例(4.4%)、海綿腎5例(4.4%)、ステロイド剤投与によるもの1例(0.9%)、異常の見つからなかったもの28例(24.8%)であった。

3) 再発予防目的に過カルシウム尿症に対しサイアザイド剤、過尿酸尿症に対しアロプリノールを長期投与した。remission rate はサイアザイド剤群23例(平均観察期間2.49年)で82.6%、アロプリノール群15例(平均観察期間2.35年)で73.3%であった。group formation rate でみると、サイアザイド剤群

で、投与前が0.85/pt-yr から投与後0.35/pt-yr と有意に低下し、アロプリノール群で0.74/pt-yr から0.24/pt-yr と有意に低下した。

4) サイアザイド剤投与前後で血中リン、尿酸の増加、尿中カルシウム、リン排泄量の低下、尿中マグネシウム排泄の増加を見たが、尿酸及び尿酸の排泄量は不変であった。しかし、投与1年を超えると尿中カルシウム排泄量が再上昇するものが見られた。

5) アロプリノール投与前後で血中、尿中ともに尿酸の低下を見たが、血中、尿中カルシウム、尿中尿酸は不変であった。

以上、再発性、多発性の特発性カルシウム含有結石患者の結石再発予防を目的とした、サイアザイド剤、アロプリノールの投与成績を示したが、その解釈にはなお慎重を要し、今後更に長期にわたって注意深い観察が必要と思われる。

本論文の要旨は第72回泌尿器科学会総会(徳島)ミニシンポジウムにて発表した。

## 文 献

- 1) 吉田 修：日本における尿路結石症の疫学。日泌尿会誌 70：975～983, 1979
- 2) Lamberg BA and Kuhlback B: Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in the urine. Scand J Clin Lab Investigation 11: 351～357, 1959
- 3) Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC and Snyder W: The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. J Clin Invest 54: 387～400, 1974
- 4) Coe FL and Kavalach: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. New Engl J Med 291: 1344～1350, 1974
- 5) Coe FL: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. Ann Intern Med 87: 404～410, 1977
- 6) Yendt ER and Cohanin: Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int 13: 397～409, 1978
- 7) Coe EL, Parks JH and Strauss AL: Accelerated calcium nephrolithiasis. J Am Med Assoc 244: 809～810, 1980
- 8) 川村寿一・岡田裕作・吉田 修・滋野長平・森田

- 陸司・鳥塚莞爾：高カルシウム尿症におけるカルシウム，リン酸代謝の研究—サイアザイド投与の影響—。日腎誌 24：901～908，1982
- 9) 岡 聖次・小出卓生・園田孝夫：特発性カルシウム含有結石症に対する再発予防効果の検討—Stone episode 算定方法および stone clinic effect—。日泌尿会誌 76：65～73，1985
- 10) 山口邦雄・宮内大成・臼井利夫・村上光右・伊藤晴夫・島崎 淳：尿路結石患者に見出された高カルシウム尿の治療。泌尿紀要 31：17～22，1985
- 11) Coe EL, Raisen L: Allopurinol treatment of uric acid disorders in calcium stone formers. Lancet 1: 129～131, 1973
- 12) Smith MJV: Placebo versus allopurinol for renal calculi. J Urol 117: 690～692, 1977
- 13) Coe EL: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int 13: 418～426, 1978
- 14) 村上光右・山口邦雄・森偉久夫・内藤 仁・宮内大成・伊藤晴夫・島崎 淳：再発性尿路結石症—その原因と治療—。日泌尿会誌 73：1402～1409，1982
- 15) 園田孝夫・小出卓生・岡 聖次・坂口 洋・板谷宏明・大川順正・戎野庄一・森本鎮義・吉田修・岡田裕作・中川清秀・福山拓夫・小倉啓司・林 正・荒井陽一・栗田 孝・八竹 直・郡健二郎・多田 茂・柳川 真・斎藤 薫・森脩・鈴木紀元・平石巧次・中村章一郎・竹内正文・若月 晶・竹内秀雄：再発性特発性尿酸カルシウム尿路結石症に対するアロプリノール（ザイロリック）の結石再発予防効果の検討。泌尿紀要 31：2071～2079，1985
- 16) Rice EW and Lapara CZ: Rapid ultramicrospectrophotometric determination of magnesium. Clin Chim Acta 10: 360～364, 1964
- 17) 竹内秀雄・岡田裕作・吉田 修：簡単な尿中尿酸の測定法。泌尿紀要 27：505～508，1981
- 18) Pak CYC, Peters P, Hurt G, Kadesky M, Fine M, Reisman D, Splann F, Caramela C, Freeman A, Britton F, Sakhaee K and Breslau NA: Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? Amer J Med 71: 615～622, 1981
- 19) Ehrig U, Harrison JE and Wilson DR: Effect of long-term thiazide therapy on intestinal calcium absorption in patients with recurrent renal calculi. Metabolism 23: 139～149, 1974
- 20) Pak CYC, Kaplan RA, Bone H, Townsend J and Waters O: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. New Engl J Med 292: 497～500, 1975
- 21) Pak CYC, Fetner C, Townsend J, Brinkley L, Northcutt C, Barilla DE, Kad esky M and Peters P: Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Comparison of results with those of inpatient evaluation. Amer J Med 64: 979～987, 1978
- 22) Drach GW, Perin R and Jacobs S: Out-patient evaluation of patients with calcium urolithiasis. J Urol 121: 564～567, 1979
- 23) Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, McGuire, Sakhaee K, Bush S, Nekar M, Norman DA and Peters P: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. Amer J Med 69: 19～30, 1980
- 24) Scholz D, Schwille PO and Sigel A: Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. J Urol 128: 903～907, 1982
- 25) Churchill DN and Taylor: Thiazides for patients with recurrent calcium stones: Still an open question. J Urol 133: 749～751, 1985
- 26) Pak CYC, Waters O, Arnold L, Holt K, Cox C and Barilla DE: Mechanism for calcium nephrolithiasis among patients with hyperuricosuria: Supersaturation of urine with respect to monosodium urate. J Clin Invest 59: 426～431, 1977
- 27) Robertson WG: Physical chemical aspects of calcium stone formation in the urinary tract. Urolithiasis Research, Fleish H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, pp. 25～39, Plenum Press, London, 1976
- 28) Robertson WG, Knowles F and Peacock M: Urinary mucopolysaccharide inhibitors

- of calcium oxalate crystallization. Urolithiasis Research, Fleish H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, pp. 331~334, Plenum Press, London, 1976
- 29) Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM and Smith LH: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol **130**: 1115~1118, 1983
- 30) Pak CYC, Smith LH, Resnick MI and Weinerth JL: Dietary management of idiopathic calcium lithiasis. J Urol **131**: 850~852, 1984
- 31) Robertson WG and Peacock M: The cause of idiopathic calcium stone disease: Hypercalciuria or hyperoxaluria? Nephron **26**: 105~110, 1980
- (1986年5月12日迅速掲載受付)